

N° D'ORDRE
98 - 2^e Série

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA

FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR

M. Jean DANSAC

Pharmacien

Ex-Préparateur

Lauréat de la Faculté

Né le 1^{er} Juin 1911 à Nogent

Contribution à l'Étude des Éphédrines

Soutenue le 7 Novembre 1936 devant la Commission d'examen

MM. PASTUREAU	Président
DOURIS	} Juges
RICHARD	

NANCY

SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES

1936

N° D'ORDRE
98 - 2^e Série

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA

FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR

M. Jean DANSAC

Pharmacien

Ex-Préparateur

Lauréat de la Faculté

Né le 1^{er} Juin 1911 à Nogent

Contribution à l'Étude des Éphédrines

Soutenue le 7 Novembre 1936 devant la Commission d'examen

MM. PASTUREAU *Président*

DOURIS }

RICHARD } *Juges*

NANCY
SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES
1936

PERSONNEL ENSEIGNANT

Doyen:

M. PASTUREAU, O , I , .

Assesseur:

M. LASSEUR, , I , .

Professeurs:

MM. DOURIS, I  ,  , 	Toxicologie.
PASTUREAU, O  , I  , 	Pharmacie chimique.
SEYOT,  ,  , I  ,  , 	Histoire naturelle.
LASSEUR,  , I  , 	Microbiologie.
N...	Matière médicale.
N...	Chimie organique.
N...	Pharmacie galénique.

Agrégé libre:

M. GIRARDET, , I  Chimie et Toxicologie.

Chargés de cours magistraux:

M. MEUNIER	Pharmacie galénique.
Mlle FRANÇOIS.	Matière médicale.

Chargés de cours:

MM. VERNIER, I 	Zoologie.
CORDEBARD,  , I 	Analyse chimique.
DONZELOT	Physique.
MARCHAL	Hydrologie.

Chefs de travaux:

MM. VERNIER, I 	Microbiologie et Parasitologie.
CORDEBARD,  , I 	Chimie et Analyse chimique.
STEIMETZ, I 	Micrographie.
DONZELOT (Chargé de travaux)	Physique.
RICHARD (Chargé de travaux)	Pharmacie.
N...	Chimie biologique et Toxicologie.

Secrétariat:

M. TRIBOLET, I  Secrétaire.

Doyens honoraires:

MM. BRUNTZ, O  ,  , I  , O  ,  , 	Recteur de l'Université de Nancy.
SEYOT,  ,  , I  ,  , 	Professeur d'Histoire naturelle.

Professeurs honoraires:

MM. GRELOT, , I , 
BRUNTZ, O , , I , O , , .

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A MES PARENTS

*dont la vie laborieuse et simple a
toujours été pour moi un exemple.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA FIANCÉE
et
A SES PARENTS

Hommage affectueux.

A mon Maître

MONSIEUR LE DOYEN PASTUREAU

Officier de la Légion d'honneur.

A MES JÜGES

Hommage respectueux et reconnaissant.

AVANT PROPOS

Nous ne saurions commencer l'exposé de ce travail sans témoigner notre reconnaissance à tous ceux qui nous ont facilité notre tâche.

Et tout d'abord que Monsieur le Doyen Pastureau, notre Maître, trouve ici l'expression de nos sentiments très respectueux et de notre vive gratitude, tant pour l'accueil affable qu'il nous a réservé dès notre arrivée au laboratoire, que pour la bienveillance avec laquelle il a suivi la marche de nos travaux.

Nous remercions également tous nos Maîtres de la Faculté et en particulier, Monsieur le Professeur Douris et Monsieur Richard, chargé du cours de chimie organique à la Faculté, qui nous ont fait l'honneur de juger notre thèse.

Il nous est particulièrement agréable de présenter à Monsieur le professeur Santenoise, de la Faculté de Médecine, nos remerciements respectueux pour l'amabilité avec laquelle il a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire et nous guider dans le domaine de la physiologie.

Nous n'oublions pas non plus le Médecin Capitaine Beau pour ses conseils avisés, le Médecin Capitaine

Grandpierre et le Docteur Franck qui, avec complaisance, ont mené à bien nos expériences physiologiques.

Enfin, nous adressons un cordial merci à nos camarades de laboratoire, Madame Pierre Ploussard et Monsieur Jean Morelle, pour l'aide combien précieuse, qu'ils n'ont cessé de nous apporter.

CONTRIBUTION

A

l'ÉTUDE des ÉPHÉDRINES



CONTRIBUTION à l'ÉTUDE des ÉPHÉDRINES

INTRODUCTION

C'est en nous inspirant des travaux faits en 1904 par FOURNEAU sur la synthèse de l'éphédrine, que nous est venue l'idée de rechercher ce que donnait l'action des amines sur quelques chlorhydrines de série aromatique du type:

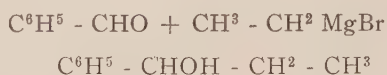


Nous avons tout d'abord essayé d'obtenir le chloro-2-phényl-1-propanol-1:



Le point de départ est la préparation du phényl-1-

propanol-1: action du bromure d'éthylmagnésium sur l'aldéhyde benzoïque:



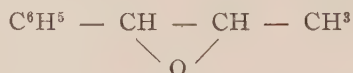
qui, par déshydratation, donne le phényl-1-propène-1:



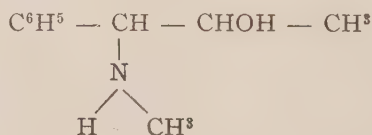
En faisant agir l'acide hypochloreux sur ce carbure, on obtient l'halohydrine correspondante:



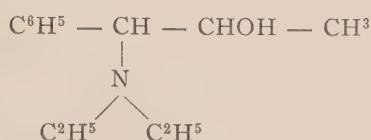
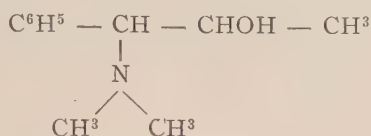
La monométhylamine se combine à la chlorhydrine en passant par le stade « oxyde d'éthylène »,



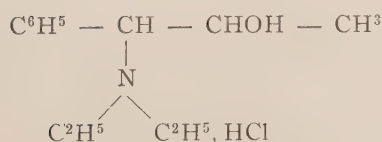
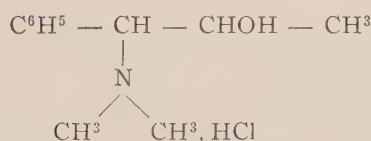
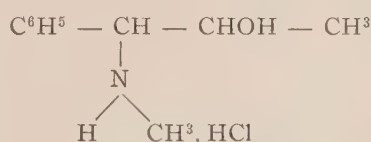
et conduit à l'isomère de l'éphédrine:



Respectivement, la diméthylamine et la diéthylamine ont donné les aminoalcools correspondants:

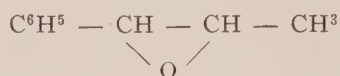


Toutes ces bases réagissent avec l'acide chlorhydrique pour former le chlorhydrate correspondant:



Les amines employées sont en solution benzénique, et l'industrie nous les a livrées au titre de 33 %.

Par action de la potasse fondue et pulvérisée, en milieu éther anhydre, sur le chloro-2-phényl-1-propanol-1, nous sommes arrivés à l'oxyde:

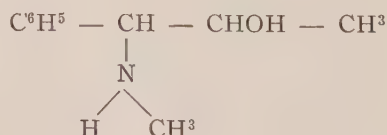


sur lequel nous avons successivement essayé l'action des amines. Nous avons constaté que les différents aminoalcools obtenus étaient identiques à ceux préparés en partant de la chlorhydrine correspondante.

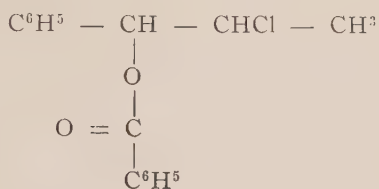
Comme dans l'action des amines sur les chlorhydrines,



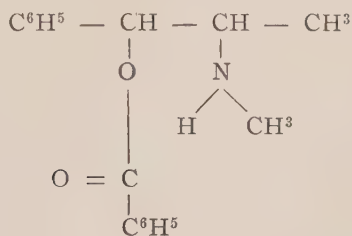
on passe par une réaction intermédiaire (oxyde d'éthylène) et que le groupe $\text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \text{R} \\ \diagdown \text{R}' \end{smallmatrix}$, au lieu de se fixer sur le carbone porteur de l'halogène, se place dans un ordre inverse de celui qu'on peut prévoir:



nous avons pensé bloquer auparavant la fonction alcoolique en faisant agir le chlorure de benzoyle (méthode SHOTTEN et BAUMAN) et obtenir:

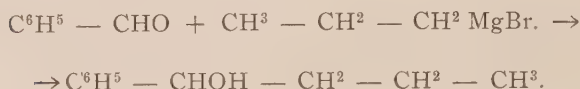


qui, par action des amines, devait logiquement conduire au remplacement de l'halogène par le groupe-



Par saponification de cet ester, on aurait dû isoler l'éphédrine. Nous avons abandonné cette idée, car, après benzylation, le produit réactionnel ne contenait plus de chlore (la réaction se fait en milieu pyridinique et l'halogène est éliminé).

Nous avons alors poursuivi nos travaux sur le phényl-1-butanol-1. Le bromure de propyle normal et l'aldéhyde benzoïque furent les corps qui servirent de base:



par déshydratation de l'alcool, on obtient:

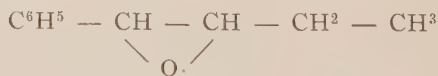


La chlorhydrine correspondante:



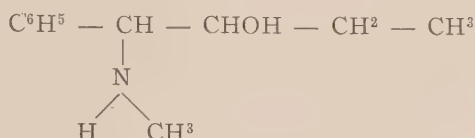
s'obtient facilement en employant des solutions d'acide hypochloreux assez concentrées.

En milieu éther anhydre, et par action de la potasse, l'oxyde d'éthylène:

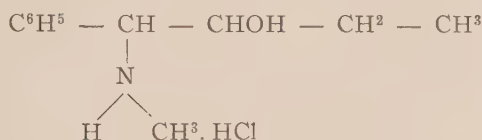


se forme avec de bons rendements.

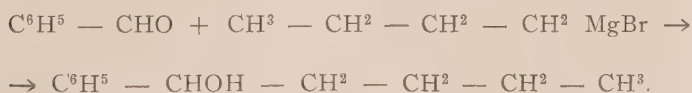
Enfin, en faisant réagir la monométhylamine sur la chlorhydrine et l'oxyde, on arrive à cette éphédrine:



dont le chlorhydrate s'obtient facilement:



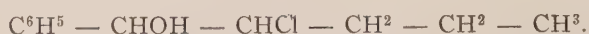
Nos dernières recherches ont porté sur le phényl-1-pentanol-1, préparé par action de l'aldéhyde benzoïque sur le bromure de butylmagnésium.



La déshydratation de cet alcool est difficile et longue. Néanmoins nous avons obtenu suffisamment de carbure:



pour obtenir, par fixation d'acide hypochloreux, le chloro-2-phényl-1-pentanol-1 :



Les rendements sont insuffisants d'une part, et d'autre part, l'altération de ce corps est trop rapide pour que nous ayons pu essayer la préparation de l'oxyde d'éthylène correspondant, et l'action des amines.

Nous en sommes donc resté là de nos recherches chimiques.

Enfin, nous avons complété nos travaux en procédant à l'expérimentation physiologique des éphédrines préparées.

Pour l'exposition des résultats de nos recherches, nous avons adopté le plan ci-contre :

PREMIÈRE PARTIE

RECHERCHES

SUR LE PHÉNYL-1-PROPANOL-1

CHAPITRE I. — *Préparation du chloro-2-phényl-1-propanol-1.*

- 1° Préparation du phényl-1-propanol-1.
- 2° Préparation du phényl-1-propène-1.
- 3° Action de l'acide hypochloreux sur le phényl-1-propène-1.

CHAPITRE II. — *Action de la monométhylamine sur le chloro-2-phényl-1-propanol-1.*

CHAPITRE III. — *Identification de l'aminoalcool.*

- 1° Historique.
- 2° Préparation de l'iodo-2-phényl-1-propanol-1.
- 3° Action de la monométhylamine sur l'iodo-2-phényl-1-propanol-1.
- 4° Identification du méthylamino-1-phényl-1-propanol-2.

CHAPITRE IV. — *Préparation du diméthyl et du diéthylamino-1-phényl-1-propanol-2.*

- 1° Action de la diméthylamine sur le chloro-2-phényl-1-propanol-1.
- 2° Action de la diéthylamine sur le chloro-2-phényl-1-propanol-1.

CHAPITRE V. — *Préparation d'ainoalcools, par action des amines sur le phényl-1-époxy-1-2 propane.*

- 1° Préparation du phényl-1-époxy-1-2-propane.
- 2° Action de la monométhylamine sur l'oxyde.
- 3° Action de la diméthylamine sur l'oxyde.
- 4° Action de la diéthylamine sur l'oxyde.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES

SUR LE PHÉNYL-1-BUTANOL-1

CHAPITRE I. — *Préparation du phényl-1-butène-1.*

- 1° Préparation du phényl-1-butanol-1.
- 2° Préparation du phényl-1-butène-1.

CHAPITRE II. — *Préparation du chloro-2-phényl-1-butanol-1.*

CHAPITRE III. — *Préparation du phényl-1-époxy-1-2-butane.*

CHAPITRE IV.

1° Action des amines sur le chloro-2-phényl-1-butanol-1.

2° Action des amines sur le phényl-1-époxy-1-2-butane.

TROISIÈME PARTIE

RECHERCHES

SUR LE PHÉNYL-1-PENTANOL-1

CHAPITRE I. — *Préparation du phényl-1-pentène-1.*

1° Préparation du phényl-1-pentanol-1.

2° Préparation du phényl-1-pentène-1.

CHAPITRE II. — *Préparation du chloro-2-phényl-1-pentanol-1.*

QUATRIÈME PARTIE

ESSAIS PHYSIOLOGIQUES DES ÉPHÉDRINES PRÉPARÉES

CHAPITRE I. — *Historique.*

CHAPITRE II. — *Expérimentation physiologique.*

CONCLUSIONS.

PREMIÈRE PARTIE

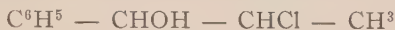
RECHERCHES

SUR LE

PHÉNYL - 1 - PROPANOL - 1

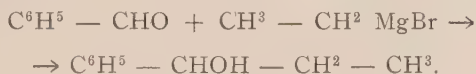
CHAPITRE PREMIER

Préparation du Chloro-2-phényl-1-propanol-1



1° Préparation du phényl-1-propanol-1.

Le phényl-1-propanol-1 a déjà été obtenu par GRIGNARD par action du bromure d'éthylmagnésium sur l'aldéhyde benzoïque (1) :



Pour la préparation du magnésien, nous avons suivi la technique habituelle, en opérant dans un ballon auquel on adapte un agitateur rotatif. Le mélange reste homogène et comme il n'y a jamais excès de bromure en un point, la réaction est plus régulière, et le rendement est ainsi amélioré.

La réaction de l'aldéhyde benzoïque sur le bromure d'éthyl-magnésium est assez violente et il est préféra-

(1) GRIGNARD, *Chem. Zent.*, II, p. 623, 1901.

ble d'opérer dans un mélange réfrigérant. Le produit de la réaction est un complexe solide. Après 24 heures de repos, on le traite à la manière habituelle. On récupère l'éther, et on obtient, par distillation dans le vide un liquide incolore qui passe à 96° sous 13 mm., point d'ébullition indiqué dans la littérature (1).

2° Préparation du phényl-1-propène-1.



Le phényl-1-propanol-1 est chauffé au bain d'huile, en présence de bisulfate de potassium fondu et pulvérisé, dans un ballon auquel on adapte un réfrigérant descendant.

On chauffe d'abord doucement, la déshydratation commence vers 70°. La température se stabilise entre 70 et 80° pendant un certain temps.

Vers 140° passe un mélange trouble de carbure et d'eau. Enfin le thermomètre se fixe à 170° (point d'ébullition du carbure).

On épuise ce mélange à l'éther, puis on sèche sur du sulfate de sodium anhydre. On récupère l'éther et le résidu est fractionné dans le vide.

On obtient un produit liquide incolore qui passe à 73-74° sous 12-13 mm., point d'ébullition voisin de celui qu'indique TIFFENEAU (2).

(1) GRIGNARD, *Chem. Zent.*, II, p. 623, 1901.

(2) TIFFENEAU, *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, t. 139, p. 482, 1904.

En opérant avec précaution, le rendement atteint 75 %; la température du bain d'huile ne doit pas dépasser 180°. Il est bon, en effet, d'être à une température inférieure au point de fusion du bisulfate de potassium (197°), sans quoi on perdrait une grande partie du produit.

3° Action de l'acide hypochloreux sur le phényl-1-propène-1.



Le phényl-1-propène-1 doit normalement fixer l'acide hypochloreux sur sa double liaison, et TIFFENEAU, étudiant l'action des acides hypohalogénés sur les carbures éthyléniques ayant dans leur chaîne un noyau benzénique, a établi que l'halogène se porte sur le carbone de la chaîne éthylénique le plus éloigné du noyau (3).



a) Préparation de l'acide hypochloreux

Méthode de BAEYER-LAUCH-BAMBERGER (4)

L'acide hypochloreux est obtenu par double décom-

(3) TIFFENEAU, *Bull. Soc. Chim.*, t. 49, p. 1602, 1931.

(4) LAUCH et BAMBERGER, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XVIII, p. 2287, 1923.

position entre l'hypochlorite de chaux et l'acide borique.

On triture tout d'abord, du chlorure de chaux, avec de l'eau, à raison de 200 grammes d'hypochlorite par litre d'eau; après une demi-heure de contact, on filtre le liquide auquel on ajoute 50 grammes d'acide borique. On porte ensuite à la machine à agiter pendant une demi-heure environ (jusqu'à dissolution de l'acide borique).

On titre alors le chlore en dosant, par l'hypo-sulfite, l'iode libéré de l'iodure de potassium. En général, on trouve entre 3 et 4 % de chlore.

b) *Action de l'acide hypochloreux
sur le phényl-1-propène-1.*

À l'acide hypochloreux titré, on ajoute la moitié de la quantité théorique de phényl-1-propène-1 (un excès de chlore est nécessaire; de plus, en opérant sur de petites quantités on s'assure un meilleur rendement).

On agite pendant trois heures à la machine. Le mélange s'échauffe légèrement au début. Après six heures de contact environ, le produit est épuisé trois fois à l'éther. On sèche ensuite l'éther sur du sulfate de sodium anhydre. On récupère l'éther et le résidu est distillé dans le vide.

Le produit de la réaction passe entre 118° et 124° sous 15 mm. Dans une deuxième rectification, on re-

cueille un liquide qui passe à 120°-122° sous 15 mm., et qui est la chlorhydrine cherchée. Les rendements sont de l'ordre de 40 %.

Identification du produit rectifié.

Présence de chlore.

Le chlore est mis en évidence par précipitation du chlorure d'argent en milieu azotique à chaud.

Présence d'hydroxyle.

Si on ajoute à un magnésien récemment préparé quelques gouttes de chlorhydrine, le mélange réagit vivement.

Dosage du chlore par la méthode de Stépanow.

Dans une fiole conique de 150 cc. de capacité, on ajoute de 20 à 25 cc. d'alcool à 95° et on attelle à un réfrigérant ascendant.

On fait tomber par le tube du réfrigérant de petits morceaux de sodium bien décapé (la quantité de sodium employée est environ 10 fois la quantité théorique). Lorsque tout le sodium est dissous on chauffe pendant 5 minutes environ, puis on laisse refroidir. On

ajoute 25 cc. d'eau, on acidifie avec de l'acide nitrique dilué au 1/2, puis on verse une quantité connue (20 cc. par exemple) de solution décimale d'azotate d'argent et on filtre.

On titre l'excès d'argent en solution par la méthode de CHARPENTIER-VOHLARD:

Poids de chlore trouvé.....	0 gr. 08165
Poids du corps.	0 gr. 40
Poids de chlore % trouvé.....	20,5
Poids de chlore % calculé.....	20,8

Constantes physiques.

$$n_D^{20} = 1.5405$$

$$D_4^{20} = 1,14$$

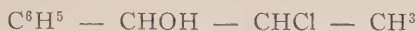
Réfraction moléculaire.

$$\frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \times \frac{M}{D} \left\{ \begin{array}{ll} \text{trouvée} & 46,943 \\ \text{calculée} & 46,70 \end{array} \right.$$

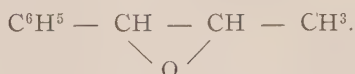


CHAPITRE II

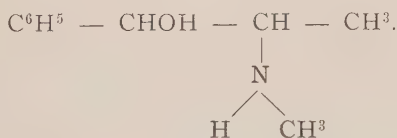
Action de la monométhylamine sur le Chloro-2-phényl-1-propanol-1



Les amines réagissent sur les halohydrines pour donner des aminoalcools; et en général l'azote du groupe aminé se fixe sur le carbone porteur de l'halogène. Selon TIFFENEAU une première molécule d'amine conduirait, par élimination d'une molécule d'hydracide, à l'oxyde d'éthylène correspondant:



et celui-ci se combinerait ensuite à une deuxième molécule d'amine pour donner l'amino-alcool attendu:



Par conséquent, cette réaction exige le double de la

quantité théorique de monométhylamine normalement nécessaire.

Pour la préparation d'aminoalcools nous avons employé les amines en solution benzénique et comme ces solutions sont peu stables, il est bon de s'assurer de leur titre avant emploi. Ayant des propriétés basiques, les amines se dosent par acidimétrie.

A un centimètre cube de solution de monométhylamine, on ajoute 10 cc. $\text{SO}^4\text{H}^2 \text{ N}$. Après addition de deux gouttes d'hélianthine, on fait tomber de la soude normale jusqu'à virage au jaune.

Un centimètre cube d'acide sulfurique normal correspond à 0,045 gr. de monométhylamine. En général les solutions d'amine titrent entre 25 et 28 % au moment de l'emploi.

1° Préparation de l'aminoalcool

La chlorhydrine diluée de son poids de benzène et la solution de monométhylamine sont mélangées et mises dans un tube scellé; on chauffe le tout à l'autoclave pendant une dizaine d'heures à 120°.

En fin de réaction, on remarque dans le tube d'abondants cristaux de chlorhydrate de monométhylamine (fixation de l'acide chlorhydrique libéré par une première molécule d'amine) baignants dans un liquide jaunâtre qui est l'aminoalcool.

2° Extraction de l'aminoalcool.

On essore le mélange, les cristaux de chlorhydrate de monométhylamine sont lavés à la benzine, que l'on élimine ensuite par distillation ainsi que la monométhylamine en excès (son point d'ébullition est de 4°).

Le liquide résiduel est traité par une solution d'acide chlorhydrique au 1/5°, les composés basiques passent en solution, on lave à l'éther qui entraîne les impuretés.

La solution acide est ensuite neutralisée par le carbonate de sodium et la soude. Les bases, mises en liberté, sont reprises par l'éther ainsi que les eaux alcalines. Les liqueurs étherées sont réunies et desséchées sur du sulfate de sodium anhydre.

L'éther distillé, il reste l'aminoalcool qui passe à 120° sous 13-14 mm. C'est un liquide huileux ambré, d'odeur animale et de saveur amère.

Etant parti de 30 gr. de chlorhydrine, nous avons obtenu 8 gr. d'aminoalcool.

Identification du produit rectifié.

Présence d'hydroxyle.

On ajoute à un magnésien récemment préparé quelques gouttes d'aminoalcool, l'oxydrile réagit vivement.

Présence d'azote.

En chauffant dans un tube à essai quelques gouttes d'aminoalcool, en présence de soude à 50 %. La matière organique est en partie détruite et l'azote se transforme en ammoniac que l'on décèle par la coloration du réactif de Nessler.

Constantes physiques.

$$n_D^{20} = 1,518$$

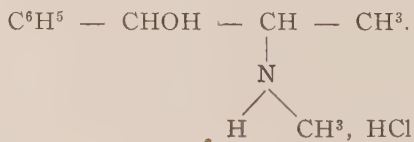
$$D_{4,5}^{20} = 1,003$$

Réfraction moléculaire.

Trouvée 49,9

Calculée 50,5

Préparation du chlorhydrate du méthylamino-2-phényl-1-propanol-1.



L'aminoalcool obtenu ne cristallise pas. Par contre si on ajoute à une certaine quantité de base, la quantité théorique d'acide chlorhydrique dilué, on observe après évaporation de l'eau des cristaux incolores de chlorhydrate fondant à 191-193°.

Identification.

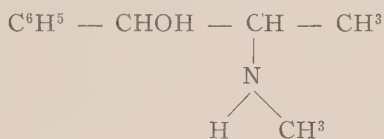
Le chlore est mis en évidence par un « Carius ouvert ».

Dosage de l'acide chlorhydrique.

On le dose par la méthode de Charpentier-Volhard.

Prise d'essai	0 gr. 163
Nombre de centimètres cubes de nitrate d'argent en solution normale décime.	8
Poids de l'acide chlorhydrique % trouvé.....	17,78
Poids de l'acide chlorhydrique % calculé.....	18,1

Bien que le produit obtenu dans l'action de la monométhylamine sur le chloro-2-phényl-1-propanol-1 ne cristallise pas, nous pensions cependant avoir obtenu l'éphédrine (corps cristallisé).



En effet, le point de fusion de notre chlorhydrate, 191-193°, est voisin de celui du chlorhydrate d'éphédrine racémique: 188°5-189°5.

Nous nous sommes demandés alors s'il n'y avait pas analogie entre ce composé et la base de EMDE.

À ce sujet nous croyons utile de rappeler rapidement les travaux de ce savant, ainsi que ceux de FOURNEAU.

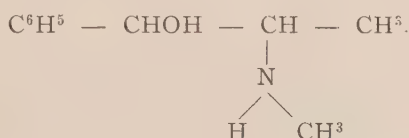


CHAPITRE III

Identification de l'aminoolcool

1° Historique

FOURNEAU, cherchant à obtenir l'éphédrine par voie synthétique:



partait du phényl-1-propanol-1,



qu'il déshydratait par passage dans le vide sur de la terre d'infusoire (Kiesselguhr) (5).

Il obtenait ainsi le phényl-1-propène-1:



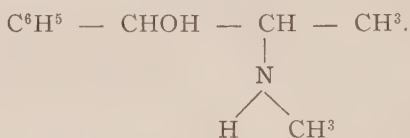
L'iodhydrine correspondante était préparée par la

(5) FOURNEAU, *Journ. Pharm. Ch.*, t. XX, p. 481, 1904.

méthode de BOUGAULT (6) et TIFFENEAU lui attribuait la formule (7) :



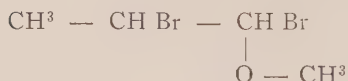
L'action de la monométhylamine sur ce corps devait normalement conduire à l'éphédrine.



FOURNEAU obtint une base cristallisée fondant à 60°.

Un peu plus tard, SPATH et GOHRING reprirent la synthèse de l'éphédrine et montrèrent que la base obtenue par FOURNEAU n'était pas le méthylamino-2-phényl-1-propanol-1.

En faisant passer le gaz bromhydrique dans un mélange d' α bromopropaldéhyde et d'alcool méthylique, ils obtenaient l' α dibromométhoxypropane :

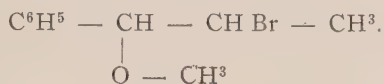


(6) BOUGAULT: Oxydation de l'anéthol et de quelques composés à chaîne latérale propénylique (*Thèse doctorat ès Sciences*, Paris, 1903).

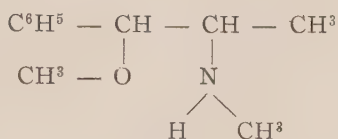
(7) TIFFENEAU, *Bull. Soc. Ch.*, t. XV., p. 276, 1914.

(8) SPÄTH et GÖHRING, *Monat. f. Chem.*, t. 41, p. 319, 1920.

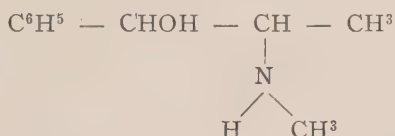
qui, traité par le bromure de magnésium phényle, donne l' α bromo β méthoxypropane:



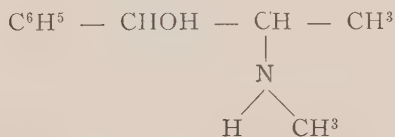
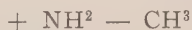
On chauffe ce dernier produit avec la méthylamine et on arrive à la base:



En traitant cette base par la méthode de ZEIZEL, elle perd par hydrolyse son groupe méthyl:

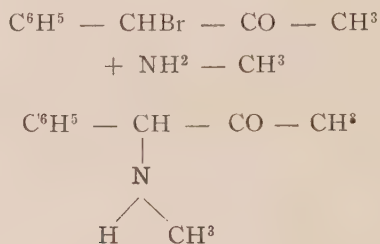


La réaction d'abord proposée par FOURNEAU était donc inexacte:

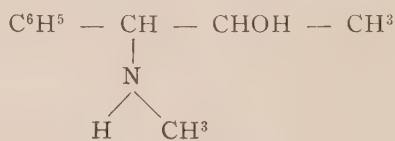


Ce sont les travaux de EMDE (9) en 1906 qui permirent d'élucider cette question.

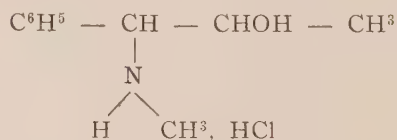
En réduisant par l'hydrogène, l'aminocétone obtenue par action de la monométhylamine sur la phénylbromacétone,



Ce savant obtenait un isomère de l'éphédrine distillant à 150° sous 25 mm. et refusant de cristalliser.



Son chlorhydrate fond à 191-193°.

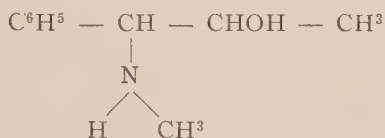


FOURNEAU reprit les travaux de EMDE, et isola un

(9) EMDE, *Arch. der Pharm.*, t. 244, p. 241, 1906; t. 245, p. 662, 1907.

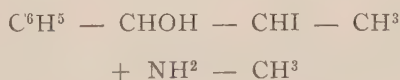
produit liquide passant à 150° sous 25 mm. qui, amorcé par une trace de la base obtenue en partant de l'iodo-2-phényl-1-propanol-1, se prend en masse instantanément. Les cristaux fondent à 60°: c'est le point de fusion que FOURNEAU avait noté pour son aminoalcool.

D'autres analogies permirent de résoudre le problème: la base de EMDE et celle de FOURNEAU sont identiques: elles constituent le méthylamino-1-phényl-1-propanol-2-, isomère de l'éphédrine.



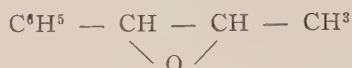
FOURNEAU et TIFFENEAU (10) montrèrent alors que les iodhydrines réagissent sur les amines en passant par le stade oxyde d'éthylène et que le groupe aminé ne se fixe pas obligatoirement sur le carbone porteur de l'halogène; l'aminoalcool peut donc avoir une constitution différente de celle qu'on peut prévoir.

C'est ainsi que, dans l'action de la monométhylamine sur l'iodo-2-phényl-1-propanol-1:

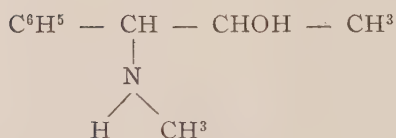
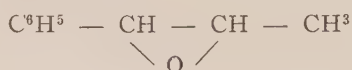


(10) FOURNEAU et TIFFENEAU, *Bull. Soc. Ch.*, p. 275, 1914.

il y aurait formation de:



et fixation ultérieure de l'amine dans le sens inverse de celui que l'on pouvait attendre.



Du reste, KRASSOUSKY (11) en s'appuyant sur de nombreux exemples, avait conclu que, pour déterminer la constitution d'aminoalcools préparés à partir de chlorhydrines on ne pouvait pas se baser sur la position du chlore dans les chlorhydrines initiales.

Cet exemple montre une fois de plus que le principe de substitution ne doit pas être appliqué sans précaution préalable.

C'est pourquoi nous avons pensé que, dans l'action de la chlorhydrine du phényl-1-propène-1 sur la mo-

(11) KRASSOUSKY, *C. R.*, t. 146, p. 236, 1906.

nométhylamine, il se passait des réactions analogues à celles que nous venons d'étudier.

Tout d'abord, nous avons préparé la base de FOURNEAU afin de comparer ses propriétés avec celles de l'aminoalcool obtenu.

Ensuite, nous avons préparé l'oxyde d'éthylène correspondant à la chlorhydrine afin de constater si, par action de la monométhylamine, on obtenait le même aminoalcool.

2° Préparation de l'iodo-2-phényl-1-propanol-1



Il se prépare par la méthode de BOUGAULT (12) : action de l'iode en présence d'oxyde jaune de mercure sur le phényl-1-propène-1, dissous dans l'éther saturé d'eau. On mélange deux molécules de carbure, une molécule d'oxyde jaune de mercure et 4 atomes d'iode.

On verse peu à peu l'iode en agitant convenablement. L'absorption de l'halogène est assez rapide au début. La solution se décolore tandis que l'oxyde de mercure passe à l'état de biiodure. Quand les 2/3 environ de l'iode ont réagi, la liqueur ne se décolore plus.

On essore le biiodure formé et on le lave à l'éther. Les liqueurs éthérées sont réunies et lavées avec une solution d'iodeure de potassium, qui élimine le biiodure

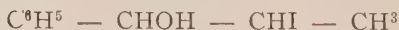
(12) Déjà cité, page 42.

passé en solution. Ensuite, par action du bisulfite de sodium on enlève les traces d'iode libre, enfin, on lave plusieurs fois à l'eau distillée; l'éther séché sur du sulfate de sodium anhydre est évaporé. Il abandonne un liquide légèrement jaune, qui est l'iodo-2-phényl-1-propanol-1.

Les iodhydrines sont difficilement isolables à l'état pur, mais dans la préparation des aminoalcools correspondants, cela n'a aucune importance.

FOURNEAU (13) ajoute même que, dans bien des cas, la formation d'un aminoalcool bien défini, donnant des sels cristallisés et faciles à caractériser est la meilleure preuve que l'on puisse trouver de la présence effective d'une iodhydrine dans les produits résultants de l'action de l'acide hypoïodeux sur le carbure non saturé.

3° Action de la monométhylamine sur l'iodo-2-phényl-1-propanol-1.



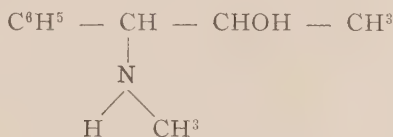
Ici, il est nécessaire d'employer la monométhylamine en solution alcoolique. En ce milieu, le mélange reste homogène, tandis qu'en solution benzénique, l'iodhydrine se décompose peu à peu et la réaction se fait mal.

(13) FOURNEAU, *Journ. Pharm. Chim.*, t. XX, p. 481, 1904.

Nous avons alors employé une solution alcoolique titrant 28 % en monométhylamine.

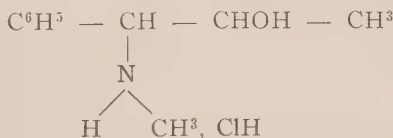
L'iodhydrine diluée de son poids d'alcool à 95° est ajoutée à la quantité correspondante de monométhylamine, on abandonne le mélange à lui-même pendant 5 jours à la température du laboratoire.

La base est extraite comme à l'habitude. Par distillation dans le vide, on obtient un liquide légèrement jaune qui passe à 120° sous 14 mm. C'est le méthylamino-1-phényl-1-propanol-2.



Dilué de son poids d'éther de pétrole, cet aminoalcool cristallise, au sein du liquide, en cristaux prismatiques fondant à 60°.

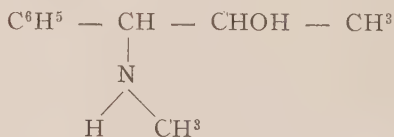
Préparation du chlorhydrate.



L'action de l'acide chlorhydrique dilué conduit à un corps cristallisé dont le point de fusion est de 191°.

4° Identification du méthylamino-1-phényl-1-propanol-2
résultant de l'action de la méthylamine
sur le chloro-2-phényl-1-propanol-1.

Si on amorce avec un cristal de la base de FOURNEAU, l'aminoalcool, que nous avons préparé, se prend en une masse pâteuse. Etalé sur plaque de porcelaine poreuse, le produit donne des cristaux incolores dont le point de fusion est de 60°. (Nous rappelons que le chlorhydrate déjà obtenu fond à 191°.) Donc, la base préparée à partir du chloro-2-phényl-1-propanol-1 est identique à la base de FOURNEAU et à celle de EMDE:



CHAPITRE IV

Préparation du diméthyl et du diéthylamino-1-phényl-1-propanol-2

1° Action de la diméthylamine sur le chloro-2-phényl-1-propanol-1



On porte à l'autoclave à 120° pendant 10 heures le mélange de diméthylamine en solution benzénique et de chlorhydrine en quantité convenable. Après réaction, le produit se présente sous forme d'un liquide jaunâtre baignant d'abondants cristaux de chlorhydrate de diméthylamine.

Extraction de l'amino-alcool.

On l'extrait selon la technique habituelle. La base passe à 125° sous 14 mm.; 30 gr. de chlorhydrine, nous ont fourni 9 gr. d'aminoalcool.

Identification du produit rectifié.

Comme précédemment, nous avons mis en évidence la fonction alcoolique et la fonction aminée.

Constantes physiques:

$$n_D^{20} = 1,520$$

$$D_4^{20} = 1,003$$

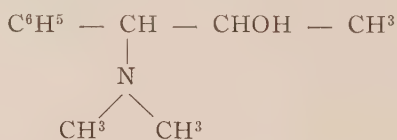
Réfraction moléculaire:

$$\text{Calculée. } 54,6$$

$$\text{Trouvée } 55,173$$

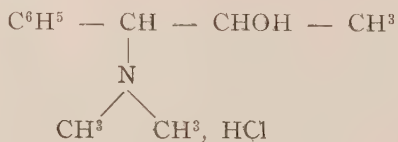
Constitution chimique.

Puisque dans l'action de la monométhylamine sur le chloro-2-phényl-1-propanol-1 nous avons obtenu, non pas l'éphédrine, mais son isomère, le méthylamino-1-phényl-1-propanol-2, il est logique d'admettre que l'action de la diméthylamine doit conduire au diméthylamino-1-phényl-1-propanol-2.



Chlorhydrate de la base.

L'aminoalcool donne un chlorhydrate cristallisant en forme d'oursins fondant à 182°.



Dosage de l'acide chlorhydrique.

(Méthode de CHARPENTIER-VOHLARD)

Prise d'essai	0 gr. 197
Nombre de cc. de nitrate d'argent N/10.....	11,9
Poids de l'acide chlorhydrique % trouvé.....	16,6
Poids de l'acide chlorhydrique % calculé	16,9

2° Action de la diéthylamine

sur le chloro-2-phényl-1-propanol-1



En suivant le mode opératoire habituel nous obtenons un amino-alcool qui passe à 142° sous 16 mm.

Identification du produit rectifié

Constantes physiques:

$$n_{\text{D}}^{20} = 1,06$$

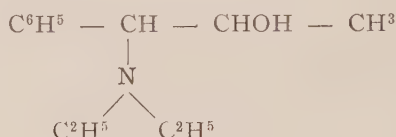
$$D_{\text{D}}^{20} = 1,510$$

Réfraction moléculaire:

Trouvée 58,35

Calculée 59,258

Si nous admettons le processus réactionnel indiqué par FOURNEAU (14), nous pouvons dire que le composé formé est le diéthylamino-1-phényl-1-propanol-2.



Chlorhydrate.

La base, traitée par une quantité convenable d'acide chlorhydrique dilué donne un chlorhydrate dont les cristaux incolores et prismatiques fondent à 170°.

Dosage de l'acide chlorhydrique.

(Méthode de CHARPENTIER-VOHLARD)

Prise d'essai	0 gr. 185
Nombre de cc. de nitrate d'argent N/10	7,5
Poids d'acide chlorhydrique % trouvé	14,74
Poids d'acide chlorhydrique % calculé	14,98

(14) Déjà cité, page 44.

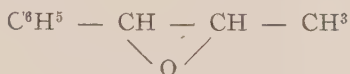


CHAPITRE V

Préparation d'aminoalcools par action des amines sur le phényl-1-époxy-1-2-propane

1° Préparation du phényl-1-époxy-1-2-propane

L'action de la potasse fondue et pulvérisée en milieu éther anhydre sur le chloro-2-phényl-1-propanol-1 conduit à l'oxyde d'éthylène correspondant:



On dissout la chlorhydrine dans la quantité convenable d'éther anhydre, puis on ajoute par petites portions le double de la quantité théorique de potasse caustique récemment fondue et pulvérisée.

Il est nécessaire de faire tomber la potasse dans le récipient par petites quantités, afin que le mélange ne s'échauffe pas, car il est à craindre que la potasse ne résinifie une partie de la chlorhydrine.

Après une agitation d'une dizaine d'heures la réaction est terminée. La solution étherée séchée sur sulfate de sodium anhydre est distillée. On fractionne le résidu et l'on obtient un liquide incolore fluide qui

passé à 96-98° sous 12 mm. Le rendement est de l'ordre de 70 %.

Identification du produit rectifié

Nous nous sommes assuré que le produit ne contenait plus ni chlore ni hydroxyle.

Constantes physiques:

$$n_D^{20} = 1,533$$

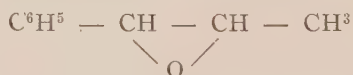
$$D_4^{20} = 1,06$$

Réfraction moléculaire:

Trouvée. 39,24

Calculée. 39,815

2° Action de la monométhylamine sur l'oxyde



On mélange la monométhylamine (en solution benzénique 27 % au moment de l'emploi) avec la quantité équimoléculaire d'oxyde.

La réaction est brutale et il est nécessaire que l'ampoule contenant le mélange soit en verre résistant et avant de mettre à l'autoclave, on chauffe le mélange

pendant une dizaine d'heures au bain-marie vers 50°, puis progressivement on élève la température.

Extraction de l'aminoolcool

En suivant la technique habituelle, le fractionnement du liquide résiduel donne un produit légèrement ambré, homogène qui passe à 120° sous 13 mm. 20 gr. d'oxyde d'éthylène ont fourni 15 gr. d'aminoolcool.

Identification

La base ne cristallise pas d'elle-même, mais additionnée de son poids d'éther de pétrole, elle se prend peu à peu en une masse grumeleuse, qui étalée sur plaque de porcelaine poreuse, abandonne des cristaux prismatiques et incolores dont le point de fusion est de 60°.

Constantes physiques:

$$n_D^{20} = 1,520$$

$$D_4^{20} = 1$$

Réfraction moléculaire.

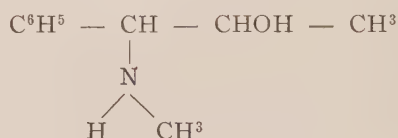
Trouvée. 50,15

Calculée. 50,57

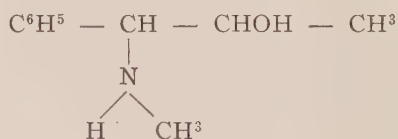
Préparation du chlorhydrate.

L'acide chlorhydrique dilué se combine à la base pour donner, après évaporation de l'eau, des cristaux fondant à 191°.

Par conséquent le produit de synthèse (action de la monométhylamine sur le phényl-1-époxy-1-2-propane) conduit à l'isomère de l'éphédrine déjà obtenu à partir du chloro-2-phényl-1-propanol-1, ce qui confirme une fois de plus, les travaux de MELIKOFF, KRASSUSKY, FOURNEAU et TIFFENEAU.

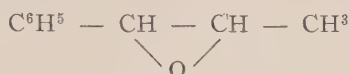


Il est à remarquer que dans la préparation de



à partir du phényl-1-époxy-1-2-propane on arrive à des rendements supérieurs à ceux que nous avons obtenus par action des amines sur le chloro-2-phényl-1-propanol-1 ce qui est dû, à notre avis, à des réactions accessoires qui existeraient pendant la transformation de la chlorhydrine en oxyde.

3° Action de la diméthylamine sur l'oxyde:



On mélange l'oxyde et l'amine, dans un tube que l'on scelle. La réaction se fait normalement en prenant toutefois la précaution de chauffer quelques heures au bain-marie avant de porter à l'autoclave.

Extraction de l'aminoalcool

En suivant la méthode générale, la base passe à 122° sous 13 mm.; 25 gr. d'oxyde d'éthylène ont donné 8 gr. d'aminoalcool.

Identification du produit rectifié

Constantes physiques:

$$n_D^{20} = 1,522$$

$$D_4^{20} = 1,003$$

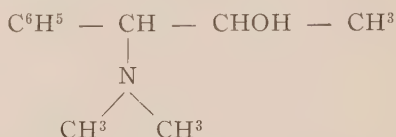
Réfraction moléculaire:

Calculée. 54,6

Trouvée. 55,173

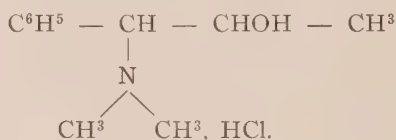
La base additionnée de son poids d'éther de pétrole

ne tarde pas à donner des cristaux prismatiques qui fondent à 46°:



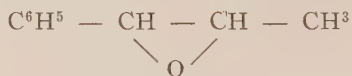
Préparation du chlorhydrate.

Le chlorhydrate du diméthylamino-1-phényl-1-propanol-2 est cristallisé et fond à 182°.



Le diméthylamino-1-phényl-1-propanol-2 obtenu par action de la diméthylamine sur le chloro-2-phényl-1-propanol-1 amorcé par quelques cristaux de la base que nous venons d'obtenir se prend en masse et après purification, les cristaux fondent à 46°.

4° Action de la diéthylamine sur l'oxyde:



Nous opérons comme d'habitude et nous avons obtenu un aminoalcool qui passe à 155° sous 20 mm.

Identification du produit rectifié.

Constantes physiques:

$$n_D^{20} = 1,514$$

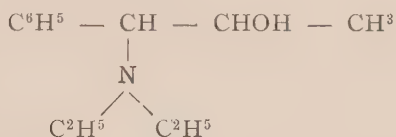
$$D_4^{20} = 1,06$$

Réfraction moléculaire:

Calculée. 59,258

Trouvée. 58,85

Nous avons obtenu un chlorydrate qui fond à 170° (point de fusion du chlorhydrate du diéthylamino-1-phényl-1-propanol-2 préparé à partir du chloro-2-phényl-1-propanol-1), donc nous pouvons écrire:



L'aminoalcool additionné de son poids d'éther de pétrole donne des cristaux qui se forment au sein du liquide et dont le point de fusion est: 39-40°.

Le diéthylamino-1-phényl-1-propanol-2 préparé à partir du chloro-2-phényl-1-propanol-1 amorcé par un cristal de la base que nous venons d'obtenir se prend en masse et ces cristaux fondent au même point.



DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES

SUR LE

PHÉNYL - 1 - BUTANOL - 1

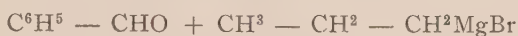
CHAPITRE PREMIER

Préparation du phényl-1 butène-1



1° Préparation du phényl-1-butanol-1.

Il a été préparé par action du bromure de propylmagnésium sur l'aldéhyde benzoïque.



C'est un liquide incolore qui bout à 110° sous 15 mm. (15).

2° Préparation du phényl-1-butène-1.



La déshydratation, en présence de bisulfate de potassium, fondu et pulvérisé, est régulière. La température optima de déshydratation est de 80° environ sous une pression de 16 mm.

(15) GRIGNARD, *Chemisches Zentralblatt*, t. II, p. 623, 1901.

On épuise le mélange de carbure et d'eau par l'éther que l'on sèche sur du sulfate de sodium anhydre. On distille ensuite. Le résidu rectifié donne un liquide incolore qui passe à 89-90° sous 15 mm. (16).

(16) KLAGES, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, t. XXXVII, p. 2312, 1904.

CHAPITRE II

Préparation du Chloro-2-phényl-1-butanol-1



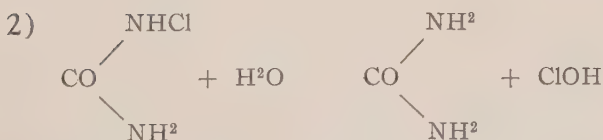
Action de l'acide hypochloreux sur le phényl-1-butène-1.



Nous avons d'abord employé des solutions d'acide hypochloreux préparées selon la méthode de BAMBERGER (17). Mais les rendements étant insuffisants, nous avons eu recours à la méthode de DOETEUF (18) qui permet d'obtenir des solutions plus concentrées et plus pures.

Préparation de l'acide hypochloreux par la méthode de DOETEUF.

L'urée en solution aqueuse fixe le chlore; la chlorurée obtenue se décompose à la température ordinaire pour régénérer l'urée et libérer une molécule d'acide hypochloreux.



(17) Déjà cité, page 31.

(18) DOETEUF, *Bull. Soc. Chim.*, t. I, p. 102 et 169, 1922.

Le chlore provenant d'une bombe passe dans un flacon laveur, puis barbotte dans une solution refroidie par la glace de 120 gr. d'urée dans 60 gr. d'eau; on ajoute 60 gr. de marbre finement concassé qui fixe l'acide chlorhydrique au fur et à mesure de sa formation. La réaction dure trois à quatre heures. On filtre ensuite la chlorurée, on l'étend à 300 cc. et on dose le chlore actif.

Leur titre est compris entre 20 et 30 %.

Au moment de l'action de l'acide hypochloreux, on acidifie avec de l'acide acétique.

Préparation du chloro-2-phényl-1-butanol-1.

A une solution d'acide hypochloreux titrant 18 % on ajoute la moitié de la quantité théorique de phényl-1-butène-1 et on porte à la machine à agiter pendant 3 heures. Le mélange s'échauffe assez rapidement et conserve sa température pendant une heure environ.

On laisse en contact pendant une dizaine d'heures et on extrait la chlorhydrine à l'éther. Le produit rectifié est un liquide légèrement jaune qui passe à 128-130° sous 30 mm.

62 gr. de carbure donnent 29 gr. de chlorhydrine.

Identification du produit rectifié.

Dosage du chlore par la méthode de STEPANOW.

Poids du corps	0 gr. 164
Poids de chlore trouvé	0 gr. 04
Poids de chlore % trouvé	19,02
Poids de chlore % calculé	19,29

Constantes physiques:

$$n_D^{20} = 1,5335$$

$$D_4^{20} = 1,12$$

Réfraction moléculaire:

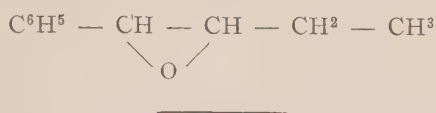
Trouvée. 51,31

Calculée. 51,20



CHAPITRE III

Préparation du phényl-1-époxy-1-2 butane



Par action de la potasse fondue et pulvérisée, en milieu éther anhydre, sur la chlorhydrine, on obtient facilement l'oxyde d'éthylène correspondant.

Le chloro-2-phényl-1-butanol-1 est dissous dans la quantité convenable d'éther anhydre, puis additionné par petites portions du double de la quantité théorique de potasse caustique. On extrait à l'éther le produit formé et on agite pendant une dizaine d'heures environ; on sèche sur du sulfate de sodium anhydre et après récupération de l'éther on fractionne le résidu.

Etant parti de 20 gr. de chlorhydrine, nous avons recueilli 11 gr. 50 d'oxyde d'éthylène.

C'est un liquide incolore qui passe à 105-106° sous 14 mm.

Identification du produit rectifié.

Le produit ne contient plus ni chlore, ni hydroxyle.

Constantes physiques:

$$n_D^{20} = 1,5258$$

$$D_4^{20} = 1,04$$

Réfraction moléculaire:

Trouvée. 43,7

Calculée. 44,26



CHAPITRE IV

1° Action des amines sur le chloro-2-phényl-1-butanol-1

Nous avons fait réagir la monométhylamine sur 9 gr. de chlorhydrine en suivant le mode opératoire habituel (nous l'avons décrit lors de l'action de la monométhylamine sur le chloro-2-phényl-1-propa-nol-1).

En fin de réaction, on observe un liquide jaunâtre, l'aminoalcool, baignant d'abondants cristaux de chlorhydrate de monométhylamine. Ce qui prouverait que le processus réactionnel est semblable à celui que nous avons indiqué dans la première partie de notre travail.

Nous avons obtenu 2 gr. d'un liquide jaunâtre de saveur amère et d'odeur animale passant à 136-140° sous 15 mm. En ajoutant à la base la quantité convenable d'acide chlorhydrique dilué, on observe après évaporation d'eau la formation de cristaux prismatiques fondant à 172°.

2° Action des amines sur le phényl-1-époxy-1-2-butane

10 gr. d'oxyde sont mélangés à la quantité convenable d'amine en solution benzénique dans un tube pyrex que l'on ferme avec un simple bouchon de liège. On abandonne ce mélange à la température du labora-

toire pendant trois jours. On termine la réaction en portant le tube au bain-marie pendant quelques heures.

Pour extraire l'aminoalcool, nous avons suivi la technique habituelle décrite page 35.

Le produit de la réaction est un liquide jaunâtre qui possède l'odeur caractéristique des aminoalcools. Il passe à 142° sous 14-15 mm. Nous en avons recueilli 4 gr.

Identification.

Constantes physiques:

$$n_D^{20} = 1,511$$

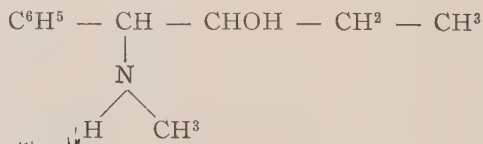
$$D_4^{20} = 0,978$$

Réfraction moléculaire:

Trouvée. 54,83

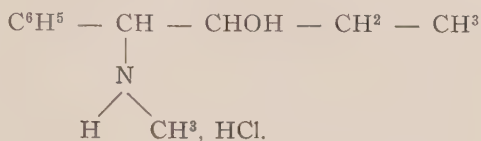
Calculée. 55,17

Nous pouvons donc écrire:



Préparation du chlorhydrate de la base.

L'aminoalcool réagit avec l'acide chlorhydrique dilué pour donner après évaporation d'eau des cristaux prismatiques fondant à 172°.



Dosage de l'acide chlorhydrique:

Prise d'essai	0 gr. 1653
Nombre de cc. de nitrate d'argent en solution normale décime	7 cc.
Poids d'acide chlorhydrique correspondant à la prise d'essai	0 gr. 02774
Poids d'acide chlorhydrique % trouvé	16,78
Poids d'acide chlorhydrique % calculé	16,97



TROISIÈME PARTIE

RECHERCHES

SUR LE

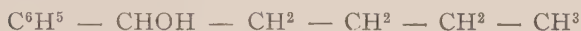
PHÉNYL - 1 - PENTANOL - 1

CHAPITRE PREMIER

Préparation du phényl-1-pentène-1

1° Préparation du phényl-1-pentanol-1.

Le phényl-1-pentanol-1 est obtenu par action du bromure de butyl-magnésium sur l'aldéhyde benzoïque (19).



Par distillation du liquide résiduel, on obtient d'abord un produit qui passe à 50-60° sous 20 mm. Ensuite on récupère un liquide passant entre 105 et 113° sous 15 mm.

Après fractionnements répétés du premier distillat on arrive à un liquide qui bout à 30-32° sous 14-15 mm.

Identification.

Constantes physiques:

$$n_D^{20} = 1,4025$$

$$D_4^{20} = 0,718$$

(19) GRIGNARD, *C. R.*, t. II, p. 623, 1901.

Indice de réfraction moléculaire:

Trouvée.	38,70
Calculée.	38,926

Point d'ébullition à la pression ordinaire:

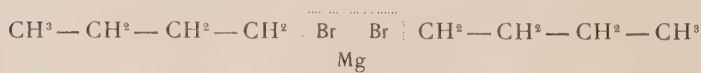
123° sous 750 mm.

Il s'agit de l'octane.

Ce produit intermédiaire se forme dans les proportions de 30 % par rapport à l'alcool.

Pendant la formation du magnésien de butyle, il se produit en même temps une réaction de WURTZ dont l'importance est due à la grosseur de la molécule et à la vitesse de formation du magnésien.

On peut donc écrire:



Le fractionnement du produit passant entre 105 et 113° sous 15 mm. fournit un liquide incolore bouillant à 110° sous 15 mm.

Identification.

Constantes physiques:

$$n_D^{20} = 1,509$$

$$D_4^{20} = 0,968$$

Indice de réfraction moléculaire:

Trouvée. 50,45

Calculée. 50,96

2° Préparation du phényl-1-pentène-1.



L'hydroxyle est assez solidement attaché, néanmoins en présence de bisulfate de potassium fondu et pulvérisé, la déshydratation se fait sans trop de difficulté. La température de déshydratation est comprise entre 80 et 85° sous 15 mm (20).

On recueille un mélange de carbure et d'eau. On épuise ce mélange à l'éther, puis on sèche sur du sulfate de sodium anhydre, et on fractionne le résidu. Le phényl-1-pentène-1 est un liquide incolore passant à 102-103° sous 15 mm.

(20) KLAGES, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, t. 39, p. 2592, 1906.

CHAPITRE II

Préparation du chloro 2-phényl-1-pentanol-1



L'acide hypochloreux préparé par la méthode de BAMBERGER ne se fixe pas sur le carbure, car il est en solution trop étendue. Il est nécessaire d'employer des solutions concentrées (20 % en acide hypochloreux) que l'on obtient facilement par la méthode de DOE-TEUF.

Néanmoins, les rendements sont infimes. Partis de 80 gr. de carbure, nous n'avons obtenu que 8 gr. de chlorhydrine. Le produit est liquide, légèrement jaune et passe entre 140-146° sous 15 mm.

Identification.

Dosage du chlore par la méthode de STEPANOW:

Poids du corps	0 gr. 191
Nombre de cc. de NO^3Ag N/10	9,4
Poids de chlore % trouvé	17,47
Poids de chlore % calculé	17,88

Constantes physiques:

$$n_D^{20} = 1,529$$

$$D_4^{20} = 1,109$$

Réfraction moléculaire:

Trouvée. 55,2

Calculée. 55,9

D'une part, les rendements sont médiocres. D'autre part, après 6 jours de préparation, nous avons constaté que la chlorhydrine avait perdu 2 % de chlore. Nous en sommes donc restés là dans nos recherches chimiques.



QUATRIÈME PARTIE

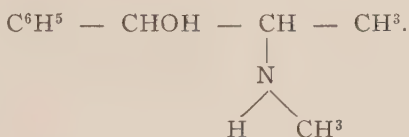
ESSAIS PHYSIOLOGIQUES
DES
ÉPHÉDRINES PRÉPARÉES

CHAPITRE PREMIER

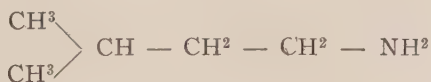
Historique

Quand les différentes propriétés pharmacodynamiques de l'éphédrine furent connues et confirmées par de nombreux physiologistes, certains savants se sont demandés à quelle fonction chimique précise de la molécule, l'éphédrine, et partant, ses isomères et homologues, devaient leur action sympathomimétique.

L'éphédrine, tout d'abord, possède une fonction aminée:



or, on sait que les amines exercent une certaine action sur la pression artérielle; on la constate déjà avec l'isoamylamine et l'amylamine normale.



et:



Si l'on s'adresse à un composé possédant en plus de cette fonction aminée, un noyau benzénique, les propriétés deviennent plus nettes. Ainsi, à doses égales, la benzylamine:



est beaucoup plus vasoconstrictrice que toute autre amine de série grasse.

Quant à la fonction alcool, elle ne semble pas jouer un rôle primordial. Ainsi la benzylamine a sensiblement les mêmes propriétés que l'amino-2-phényl-1-éthanol-1.



L'influence de la longueur de la chaîne latérale fixée au noyau benzénique a aussi son importance; ainsi TIFFENEAU, J. LÉVY et BOYER (21) remarquèrent que l'amino-2-phényl-1-pentanol-1:

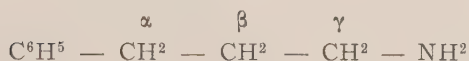
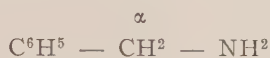


n'exerce aucune action hypertensive décelable.

Il semble donc que seuls les termes inférieurs de cette série d'éphédrines possèdent des propriétés pharmacodynamiques intéressantes.

(21) TIFFENEAU, LÉVY et BOYER, *Paris-Médical*, t. XXIV, p. 563, 1928.

En plus des propriétés particulières à chaque fonction, prise isolément, on doit faire intervenir la position réciproque de ces différentes fonctions, et surtout celle du groupe aminé par rapport au noyau. C'est ainsi que, dans une série d'isomères, l'action sympathomimétique est parfaite lorsque l'azote du groupe aminé se trouve fixé en β par rapport au noyau: ainsi la benzylamine et la phényl-propylamine,



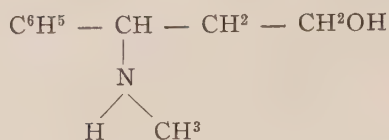
sont très peu actives, aux doses habituelles alors que la phényléthylamine:



est nettement hypertensive.

Ces recherches sur les relations qui existent entre les propriétés pharmacodynamiques et la constitution chimique des éphédrines se confirmèrent au fur et à mesure des synthèses chimiques, et surtout l'importance de la place du groupe aminé fut établie sans conteste;

bien que, dans le méthylamino-1-phényl-1-propa-
nol-3:



on constate à la fois une fonction aminée et un noyau benzénique, cet alcaloïde est dépourvu d'action sympathomimétique intéressante.

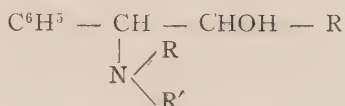
FOURNEAU confirma ce fait à la suite et prouva que seuls les isomères de l'éphédrine naturelle dont la fonction aminée est fixée en β par rapport au noyau possèdent une action pharmacodynamique intéressante (22).

(22) FOURNEAU, *Bull. Soc. Chim.*, p. 900, 1930.

CHAPITRE II

Expérimentation physiologique

Comme tous les amino-alcools que nous avons préparés sont du type:



il nous a semblé intéressant d'en étudier les propriétés physiologiques. Nous n'avons pas cherché à définir telle ou telle propriété élective de nos aminoalcools, mais plutôt, d'après ce que nous venons de voir, nous avons essayé de contrôler l'absence de propriétés sympathomimétiques intéressantes, puisque le groupe aminé est en α par rapport à C^6H_5 .

Rechercher directement l'action physiologique de nos éphédrines eut été possible. Nous serions certainement arrivé à montrer par exemple les différentes réactions enregistrées sur un animal d'expérience, en fonction de la dose injectée. Cette étude nous a paru peu intéressante. Nous avons au contraire essayé de contrôler la différence d'action physiologique due à la

constitution chimique de deux séries d'alcaloïdes isomères: les uns aminés en α par rapport au noyau (ceux que nous avons préparés) les autres en β (l'éphédrine naturelle par exemple).

Nous nous sommes adressés à une des propriétés les plus caractéristiques des sympathomimétiques: action sur l'appareil cardio-vasculaire et la pression artérielle.

Pour cela, nous avons d'abord recherché la dose minima active en injectant à un lapin des doses croissantes de produit.

Nous avons commencé par 1/2 mmg. par kilog d'animal (voie intraveineuse): l'action est nulle:

En prenant un mmgr. par kilog l'action vasoconstrictrice est à peine décelable.

On ne peut pas dire qu'elle soit due à la nature du produit injecté ou à la nature du liquide entré subitement dans la circulation générale.

Nous sommes alors passé à la dose de 2 mmgr. par kilog, on remarque une hypertension légère, et peu durable: le graphique d'enregistrement (voir planche I, tableau A) reproduit cette expérience.

Nous avons successivement essayé l'action du:

méthylamino-1-phényl-1-propanol-2.

diméthylamino-1-phényl-1-propanol-2.

diéthylamino-1-phényl-1-propanol-2.

méthylamino-1-phényl-1-butanol-2.

L'effet physiologique est sensiblement le même pour

PLANCHE I

13 octobre 1936

Lapin ♀ de 4 kilogs, anesthésié à l'uréthane
(1 gramme par kilog, en injection intra-péritonéale)

De haut en bas :

- inscription des mouvements respiratoire (au moyen d'un pneumographe de Paul Bert);
- inscription de la pression artérielle (canule de François-Franck, manomètre à mercure de Ludwig);
- inscription du temps (en secondes).

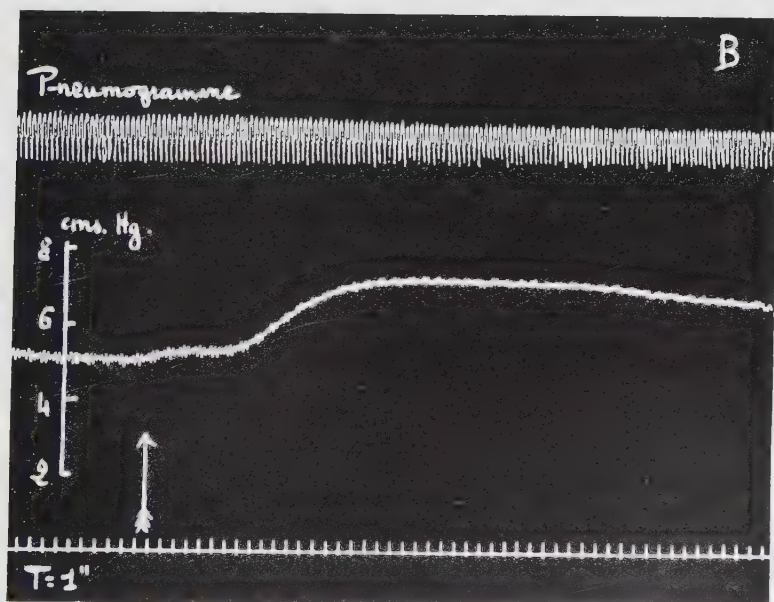
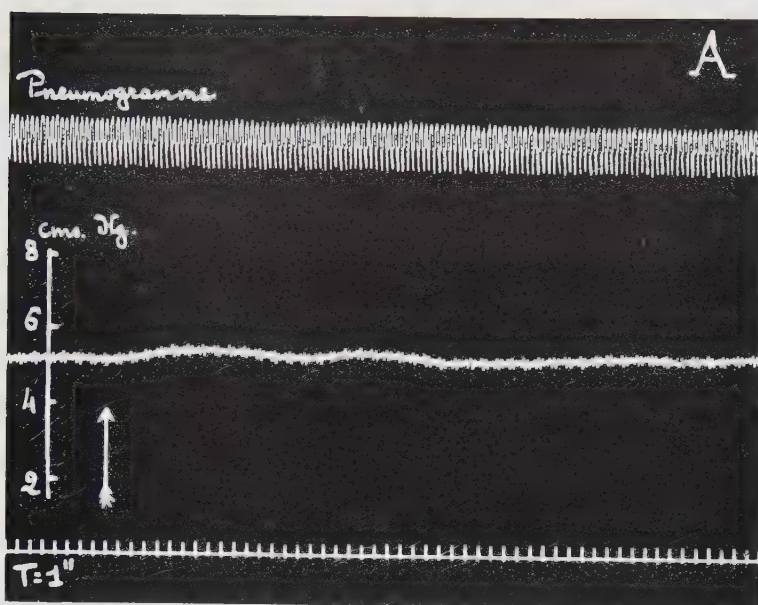
A) Injection intraveineuse (bout périphérique de la veine jugulaire externe) 2 milligrammes par kilog d'une solution d'isomère d'Ephedrine.

- pas d'effet sur les mouvements respiratoires;
- très léger effet vaso-constrcteur.

B) Injection intraveineuse de 2 milligrammes d'une solution d'Ephedrine.

- pas d'effet net sur le rythme et l'amplitude des mouvements respiratoires;
- effet vaso-constricteur intense et durable.

PLANCHE I



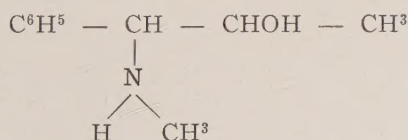
les trois premières éphédrines citées. Ce qui prouve que le mode de substitution de l'amine est sans importance.

Par contre le méthyl-amino-1-phényl-1-butanol-2, isomère supérieur (à la dose de 2 mmgr. par kilog) est moins actif que les termes inférieurs: TIFFENEAU avait déjà montré l'influence de la longueur de la chaîne latérale (23).

Après ce premier résultat, il nous fallait, pour conclure, une expérience témoin. Ce nous fut chose facile. En effet, l'action des amino-alcools, isomères de l'éphédrine naturelle, aux doses employées est faible et peu durable. Le lapin, par exemple, injecté avec une solution de chlorhydrate d'un isomère quelconque (prenons le méthyl-amino-1-phényl-1-propanol-2 à raison de 2 mmgr. par kilog) reprend rapidement sa pression artérielle normale (le graphique d'enregistrement planche I, tableau A l'indique nettement). On peut alors injecter au même animal d'expérience une solution de chlorhydrate d'éphédrine naturelle à la même concentration (2 mmgr. par kilog) sans que l'expérience soit entachée d'erreur.

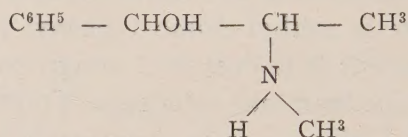
On observe alors une action hypertensive extrêmement nette et durable (se reporter planche I, tableau B).

Il est intéressant de remarquer à la fois l'effet de deux éphédrines, l'une dont la fonction aminée est en α par rapport au noyau:



(23) Déjà cité, page 88.

l'autre, dont la fonction aminée est en β :



dans la même expérience et sur le même animal (planche I, tableaux A et B).

Nous avons reproduit ces mêmes expériences sur un chien et les résultats confirmèrent notre première expérience sur le lapin (voir planche II, tableaux A et B).

La différence d'effets physiologiques est telle que nous pouvons dire que la place de la fonction aminée est de première importance.

Par conséquent ces expériences physiologiques confirment l'étude théorique exposée au début de ce chapitre et nous pourrions même dire que dans certains cas l'étude des propriétés pharmacodynamiques de différents produits peut rendre de grands services à la chimie en permettant de se rendre compte de la place d'une fonction dans la molécule.



PLANCHE II

